

ISSN : 1978-225X

Jurnal Kedokteran Hewan



FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN UNIVERSITAS SYIAH KUALA

Bekerjasama dengan

PERHIMPUNAN DOKTER HEWAN INDONESIA



About the Journal

People

- [Contact](#)
- [Editorial Team](#)
- [Peer-Reviewer](#)

Policies

- [Focus and Scope](#)
- [Section Policies](#)
- [Peer Review Process](#)
- [Publication Frequency](#)
- [Open Access Policy](#)
- [Archiving](#)
- [Publication Ethics](#)

Submissions

- [Online Submissions](#)
- [Author Guidelines](#)
- [Copyright Notice](#)
- [Privacy Statement](#)

Other

- [Journal Sponsorship](#)
- [Site Map](#)
- [About this Publishing System](#)
- [Statistics](#)

Editorial Office

Jurnal Kedokteran Hewan (Indonesian Journal of Veterinary Sciences)

Faculty of Veterinary Medicine Syiah Kuala University

Jl. Tgk. Hasan Krueng Kalee No. 4, Kampus FKH Unsyiah Darussalam
Banda Aceh 23111, Indonesia

Phone/Fax. +62-651-7551536, CP: +6285260153935; +6281362693330

e-mail: jkh@unsyiah.ac.id; jurnal_khusk@yahoo.com

p-ISSN: 1978-225X e-ISSN: 2502-5600

J Ked Hewan is licensed under a [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](#).

Editorial Team

Chief Editor

1. [Prof. Dr. drh. Tongku Nizwar Siregar, M.P.](#), Laboratory of Reproduction Faculty of Veterinary Medicine Syiah Kuala University, Indonesia

Associate Editor

1. [drh. T Armansyah TR, M.Kes.](#), Departement of Veterinary Medicine Faculty of Veterinary Medicine Syiah Kuala University, Indonesia
2. [drh. Dwinnna Aliza, M.Sc.](#), Laboratory of Pathology Faculty of Veterinary Medicine Syiah Kuala University, Indonesia

International Editorial Board

1. [Prof. Dr. Mahdi Abrar, M.Sc.](#), Laboratory of Microbiology Faculty of Veterinary Medicine Syiah Kuala University, Indonesia
2. [Prof. Dr. drh. Yudha Fahrimal, M.Sc.](#), Laboratory of Parasitology Faculty of Veterinary Medicine Syiah Kuala University, Indonesia
3. [Prof. Dr. Muchlisin Z.A, S.Pi, M.Sc.](#), Faculty of Marine and Fisheries, Syiah Kuala University, Indonesia
4. [Dr. drh. Muhammad Hambal](#), Laboratory of Parasitology Faculty of Veterinary Medicine Syiah Kuala University, Indonesia
5. [Dr. M Aman Yaman](#), Department of Animal Husbandry, Faculty of Agriculture, Syiah Kuala University, Indonesia
6. [Dr. drh. Sugito M.Si.](#), Laboratory of Clinic Faculty of Veterinary Medicine Syiah Kuala University, Indonesia
7. [drh. Hamdan I, M.P.](#), Faculty of Veterinary Medicine Syiah Kuala University, Indonesia
8. [drh. Arman Sayuti, MP](#), Laboratorium of Clinic Faculty of Veterinary Medicine Syiah Kuala University, Indonesia
9. [drh Amalia Sutriana, M.Sc.](#), Laboratory of Pharmacology Faculty of Veterinary Medicine Syiah Kuala University, Indonesia
10. [drh. Dwinnna Aliza, M.Sc.](#), Laboratory of Pathology Faculty of Veterinary Medicine Syiah Kuala University, Indonesia

Editorial Office

Jurnal Kedokteran Hewan (Indonesian Journal of Veterinary Sciences)

Faculty of Veterinary Medicine Syiah Kuala University

Jl. Tgk. Hasan Krueng Kalee No. 4, Kampus FKH Unsyiah Darussalam
Banda Aceh 23111, Indonesia

Phone/Fax. +62-651-7551536, CP: +6285260153935; +6281362693330

e-mail: jkh@unsyiah.ac.id; jurnal_khusk@yahoo.com

p-ISSN: [1978-225X](#) e-ISSN: [2502-5600](#)

J Ked Hewan is licensed under a [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](#).

Naskah Asli
Original Title

- SRI PANTJA MADYAWATI, RIMAYANTI, WIDJIATI, DAN AGUNG BUDIANTO ACHMAD**
Efektivitas Terapi *Rat Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell* Pada Tikus (*Rattus norvegicus*) Model Teratogenik *Particulate Matter* terhadap Ekspresi TNF- α , Bax, dan Bcl-2 Plasenta
EFFECTIVENESS OF RAT BONE MARROW MESENCHYMAL STEM CELL THERAPY ON RATS (Rattus norvegicus) AS TERATOGENIC MODELS OF PARTICULATE MATTER ON EXPRESSION OF TNF-A, BAX, AND BCL-2 PLACENTA 1-4
- INDRAWATI SENDOW, R.M. ABDUL ADJID, ATIK RATNAWATI, DAN MUHARAM SAEPULLOH**
Pengembangan Teknik *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) Menggunakan Antibodi Monoklonal untuk Mendeteksi Antibodi Penyakit *Bovine Ephemeral Fever*
THE DEVELOPMENT OF ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA) USING MONOCLONAL ANTIBODY TO DETECT BOVINE EPHEMERAL FEVER (BEF) ANTIBODY ON CATTLE 5-8
- ENING WIEDOSARI DAN SUTIASTUTI WAHYUWARDANI**
Studi Kasus Penyakit Ayam Pedaging di Kabupaten Sukabumi dan Bogor
A CASE STUDY ON THE DISEASES OF BROILER CHICKEN IN SUKABUMI AND BOGOR DISTRICTS 9-13
- ATIK RATNAWATI DAN NLP INDI DHARMAYANTI**
Deteksi Virus *Avian Influenza* Subtipe H5N1 di Beberapa Pasar Unggas Hidup dalam Wilayah Provinsi Jawa Barat Sekitarnya
DETECTION OF AVIAN INFLUENZA H5N1 SUBTYPE ON LIVE BIRD MARKETS IN AROUND WEST JAVA PROVINCE 14-19
- ANDRIYANTO, AMROZI, MIN RAHMINI WATI, ARIEF BOEDIONO, DAN WASMEN MANALU**
Korelasi Folikel Dominan Akibat Penyuntikan Hormon *Pregnant Mare Serum Gonadotropin* (PMSG) dengan Peningkatan Respons Berahi pada Kambing Kacang
CORRELATION OF STIMULATED DOMINANT FOLLICLE BY PREGNANT MARE SERUM GONADOTROPIN INJECTION WITH ESTROUS RESPONSE IN KACANG GOAT 20-23
- GINTA RIADY, TONGKU NIZWAN SIREGAR, JULI MELIA, HAMDAN, DAN RENI AYUNANDA**
Gambaran Involusi Uterus Kambing Kacang (*Capra* sp.) Berdasarkan Pengamatan dengan Ultrasonografi Transkutaneus
DESCRIPTIONS OF UTERINE INVOLUTION USING TRANSCUTANEUS ULTRASONOGRAPHY IN GOAT 24-28
- SUHERNI SUSILOWATI, DANI HESTI SAVITRI, DAN NUSDIANTO**
Efek Lama Sentrifugasi Semen Domba terhadap Persentase Kapasitasi dan Reaksi Akrosom Spermatozoa
CENTRIFUGATION TIME EFFECT OF SHEEP SEMEN ON PERCENTAGE OF SPERM CAPACITATION AND ACROSOMAL REACTION 29-32
- SRI NURYATI, SITI KHODIJAH, ALIMUDDIN, DAN MIA SETIAWATI**
Efektivitas Penggunaan Vaksin DNA dalam Pakan pada Ikan Mas yang Diinfeksi Koi Herpesvirus
EFFECTIVENESS OF DNA VACCINE IN FEED TO KOI HERPESVIRUS-INFECTED COMMON CARP 33-37
- SITI AISYAH, SAFIKA, DAN FAISAL JAMIN**
Penentuan Aflatoxin B1 pada Makanan Olahan Kacang Tanah dengan Menggunakan *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA)
DETERMINATION OF AFLATOXIN B1 IN PEANUT FOOD PRODUCTS BY ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA) 38-41

MUSLIM AKMAL, AULANNI'AM, M. ARIS WIDODO, SUTIMAN B. SUMITRO, BASUKI B. PURNOMO, TONGKU NIZWAN SIREGAR, MUHAMMAD HAMBAL, AMIRUDDIN, SYAFRUDDIN, DWINNA ALIZA, ARMAN SAYUTI, MULYADI ADAM, T. ARMANSYAH, DAN ERDIANSYAH RAHMI Inhibin B Menurunkan Konsentrasi <i>Follicle Stimulating Hormone</i> (FSH) pada Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>): Upaya Pengembangan Kontrasepsi Hormon Pria Berbasis Peptida <i>INHIBIN B DECREASE THE CONCENTRATION OF FOLLICLE STIMULATING HORMONE (FSH) ON WHITE RAT (Rattus norvegicus): THE DEVELOPMENT OF PEPTIDE BASED MALE HORMONAL CONTRACEPTION</i>	42-46
EMILIA, SURACHMI SETIYANINGSIH, DAN RETNO DAMAYANTI SOEJOEDONO Isolasi dan Karakterisasi Biologi Virus <i>Newcastle Disease</i> <i>ISOLATION AND BIOLOGIC CHARACTERIZATION OF NEWCASTLE DISEASE VIRUS</i>	47-51
I NYOMAN SUARTHA, I MADE SUMA ANTHARA, I WAYAN WIRATA, NI MADE RITHA KRISNA DEWI, I GUSTI NGURAH NARENDRA, DAN I GUSTI NGURAH MAHARDIKA Prevalensi <i>Porcine Circo Virus</i> secara Serologis pada Peternakan Babi di Bali <i>SEROPREVALENCE OF PORCINE CIRCOVIRUS ON PIG FARM IN BALI</i>	52-54
MUHAMMAD HANAFIAH, WISNU NURCAHYO, JOKO PRASTOWO, DAN SRI HARTATI Faktor Risiko Infeksi <i>Toxoplasma gondii</i> pada Kucing Domestik yang Dipelihara di Yogyakarta <i>RISK FACTOR OF TOXOPLASMA GONDII INFECTION IN DOMESTIC CAT IN YOGYAKARTA SPECIAL DISTRICT PROVINCE</i>	55-58
PRIYO SAMBODO, ANGELINA N. TETHOOL, DAN SIENITJE D. RUMETOR Efek Antikolesterol Fraksi <i>n</i> -Heksana Rumput Kebar pada Hewan Model Hiperlipidemia <i>ANTI-CHOLESTEROL EFFECT OF N-HEXANE FRACTION OF BIOPHYTUM PETERSIANUM KLOTSZCH IN HYPERLIPIDAEMIC ANIMAL MODEL</i>	59-60
HASUDUNGAN A SIDABALOK, DENNY WIDAYA LUKMAN, DAN TRIOSO PURNAWARMAN Karakteristik dan Pengetahuan Higiene Sanitasi Pedagang Daging Ayam di Pasar Tradisional di Kota Jakarta <i>CHARACTERISTIC AND KNOWLEDGE CHICKEN MEAT VENDORS RELATED HIGIENE AND SANITATION IN TRADITIONAL MARKETS IN JAKARTA</i>	61-63
SUSAN M. NOOR, PRATIWI SUDHARMONO, ASMARANI KUSUMAWATI, DAN ANIS KARUNIAWATI Deteksi <i>Brucellosis</i> pada Susu Sapi dengan Uji <i>Polymerase Chain Reaction</i> (PCR) <i>DETECTION OF BRUCELLOSIS IN BOVINE MILK BY POLYMERASE CHAIN REACTION (PCR) ASSAY</i>	64-66
M. MIRSAGERI, M. JAMALUDDIN ASSIDIQI, UMI CAHYANINGSIH, RISA TIURIA, DAN ZULFIQRI Endoparasit Cacing pada Orangutan <i>Ex-Captive</i> di Suaka Margasatwa Sungai Lamandau Kalimantan Tengah Indonesia <i>ENDOPARASITES HELMINTH IN ORANGUTAN EX-CAPTIVE AT LAMANDAU RIVER WILDLIFE RESERVE CENTRAL KALIMANTAN BORNEO INDONESIA</i>	67-70
MICHAEL HARYADI WIBOWO, TRI UNTARI, SIDNA ARTANTO, SURYA AMANU, AETH. WAHYUNI, DAN WIDYA ASMARA Evaluasi Kit Deteksi Cepat terhadap Sampel Otak Anjing Terinfeksi Virus Rabies <i>EVALUATION OF RAPID DETECTION KIT AGAINST BRAIN SAMPLES INFECTED WITH RABIES VIRUS</i>	71-77
KHAIRAN KHAIRAN, RINALDI IDROES, MUHAMMAD BAHU, KARL HERBERT SCHAEFER, THOMAS SCHNEIDER, DAN CLAUS JACOB Aktivitas Sulfur dan Selenium Nanopartikel terhadap Cacing <i>Steinernema feltiae</i> dan Perbandingan Toksisitasnya terhadap Sel Neuroblastoma (<i>Neuro 2a Cell Lines</i>) <i>ACTIVITIES OF SULPHUR AND SELENIUM NANOPARTICLES AGAINST STEINERNEMA FELTIAE AND THEIR TOXICITIES AGAINST NEUROBLASTOMA CELLS (NEURO 2A CELL LINES)</i>	78-82
EKO AGUS SRIHANTO, WIDYA ASMARA, DAN MICHAEL HARYADI WIBOWO Analisis Molekuler Filogenetik dan Struktur <i>Antigenic</i> Virus <i>Avian Influenza</i> Subtipe H5N1 Isolat Lampung Tahun 2008-2013 <i>PHYLOGENETIC MOLECULAR AND ANTIGENIC STRUCTURE ANALYSIS OF AVIAN INFLUENZA VIRUS OF SUBTYPE H5N1 LAMPUNG ISOLATE COLLECTED IN 2008-2013</i>	83-88

EFEKTIVITAS TERAPI RAT BONE MARROW MESENCHYMAL STEM CELL PADA TIKUS (*Rattus norvegicus*) MODEL TERATOGENIK PARTICULATE MATTER TERHADAP EKSPRESI TNF- α , BAX, DAN BCL-2 PLASENTA

*Effectiveness of Rat Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Therapy on Rats (*Rattus norvegicus*) as Teratogenic Models of Particulate Matter on Expression of TNF- α , Bax, and Bcl-2 Placenta*

Sri Pantja Madyawati¹, Rimayanti¹, Widjiati², dan Agung Budianto Achmad³

¹Departemen Reproduksi Veteriner Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga, Surabaya

²Departemen Anatomi Veteriner Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga, Surabaya

³Program Magister Ilmu Biologi Reproduksi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga, Surabaya

E-mail: sripantja_madyawati@yahoo.com

ABSTRAK

Tujuan penelitian ini adalah membuktikan potensi dan efektivitas *rat bone marrow mesenchymal stem cell* (rbmmmc) sebagai terapi pada kasus teratogenik selama kebuntingan dengan melihat ekspresi *tumor necrosis factor* (TNF- α), Bax, dan Bcl-2. Dua puluh empat ekor tikus bunting model teratogenik dibagi menjadi empat kelompok perlakuan yang berbeda yaitu P₁-Kontrol (dipapar *carbon black* dosis 532 mg/m³ selama 4 jam pada umur kebuntingan ke-6 s/d ke-11 + Injeksi MEM 0,1 ml), P₁-Terapi (dipapar *carbon black* dosis 532 mg/m³ selama 4 jam pada umur kebuntingan ke-6 s/d ke-11 + rbmmmc dengan dosis 1x10⁶ sel/0,1 ml), P₂-Kontrol (dipapar *carbon black* dosis 532 mg/m³ selama 4 jam pada umur kebuntingan ke-6 s/d ke-17 + Injeksi MEM 0,1 ml), P₂-Terapi (dipapar *carbon black* dosis 532 mg/m³ selama 4 jam pada umur kebuntingan ke-6 s/d ke-11 + rbmmmc dengan dosis 1x10⁶ sel/0,1 ml). Data yang didapatkan kemudian dianalisis menggunakan uji Mann-Whitney. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian terapi *rat bone marrow mesenchymal stem cell* pada tikus model teratogenik *particulate matter* tidak berpengaruh dalam menurunkan parameter ekspresi TNF- α dan Bax, serta meningkatkan ekspresi Bcl-2 pada plasenta.

Kata kunci: *rat bone marrow mesenchymal stem cell* (rbmmmc), *carbon black*, TNF- α , Bax, Bcl-2, teratogenik

ABSTRACT

The objective of this research is to prove potency and effectiveness of *rat bone marrow mesenchymal stem cell* (rbmmmc) therapy for teratogenic case during pregnancy by observing expression of *tumor necrosis factor* (TNF- α), Bax and Bcl-2 in placenta. Twenty-four pregnant rats were divided into four treatment groups. Group P₁-Control (exposed to 532 mg/m³ carbon black for 4 hours + MEM injection 0.1 mL on 6-11 gestation days), P₁-Treatment (exposed to 532 mg/m³ carbon black for 4 hours + rbmmmc 1x10⁶ cells/0.1 mL on 6-11 gestation days), P₂-Control (exposed to 532 mg/m³ carbon black for 4 hours + MEM injection 0.1 mL on 6-17 gestation days), P₂-Treatment (exposed to 532 mg/m³ carbon black for 4 hours on 6-11 gestation days + rbmmmc 1x10⁶ cells/0.1 mL). Data were collected then analyzed using Mann-Whitney test. Conclusion of this research is *rat bone marrow mesenchymal stem cell* therapy on *Rattus norvegicus* teratogenic models showed has no effect in reducing the expression of TNF- α parameter and Bax, and increase expression Bcl-2 in the placenta.

Key words: *rat bone marrow mesenchymal stem cell*, *carbon black*, TNF- α , Bax, Bcl-2

PENDAHULUAN

Pencemaran udara pada beberapa kota di wilayah Jawa Timur sudah melewati ambang batas standar baku mutu udara yang ditentukan oleh pemerintah. Salah satu komponen polutan yang mencemari udara adalah *particulate matter* (PM). *Particulate matter* dapat menyebabkan terjadinya inflamasi pada sistem pernafasan dan sistem kardiovaskuler. *Particulate matter* dapat melewati sawar plasenta sehingga dapat memengaruhi perkembangan fetus. Peningkatan kadar PM dapat meningkatkan kejadian *intra uterine growth retardation* (IUGR) pada tahap awal organogenesis (Dejmek *et al.*, 1999; Garza *et al.*, 2008; Wick *et al.*, 2009).

Paparan PM dapat memengaruhi kesehatan maternal perinatal melalui berbagai mekanisme, salah satunya melalui terjadinya stres oksidatif yang akan meningkatkan *reactive oxygen species* (ROS) dalam tubuh. Peningkatan ROS dapat menyebabkan putusnya rantai asam lemak tidak jenuh yang disebut peroksidasi

lipid dengan hasil akhir berupa senyawa yang bersifat toksik yaitu *malondialdehyde* (MDA). Peningkatan kadar MDA dalam aliran darah umbilikus dan jaringan plasenta dapat menyebabkan peradangan yang selanjutnya menginduksi makrofag untuk mensekresi sitokin *tumor necrosis factor* (TNF- α). Sitokin TNF- α yang meningkat akan mempercepat proses apoptosis pada plasenta (Kamath *et al.*, 2006; Biri *et al.*, 2007; Veras *et al.*, 2008).

Terapi menggunakan *stem cell* merupakan alternatif pengobatan terkini yang mempunyai kemampuan berdiferensiasi menjadi sel lain sehingga mampu berkembang menjadi berbagai jenis sel dewasa. Selain itu, *stem cell* mampu meregenerasi dirinya sendiri yaitu dapat membuat salinan sel yang persis sama dengan dirinya melalui pembelahan sel (Saputra, 2006). Karena mempunyai sifat *self renewing* maka terapi *stem cell* tidak perlu dilakukan berulang-ulang. *Stem cell* juga dapat berdiferensiasi menjadi bermacam-macam sel, sehingga sel tersebut dapat menetap di berbagai macam

sel dan memperbaiki sel yang mengalami kerusakan melalui proses pembelahan sel (Jamur *et al.*, 2001). Pemberian *rat bone marrow mesenchymal stem cell* (rbmmsc) dapat menekan terjadinya peradangan, apoptosis, dan cacat kongenital pada kejadian teratogenik (Lee *et al.*, 2007). Dengan dasar pemikiran ini, diharapkan pemberian terapi rbmmsc pada tikus model teratogenik, dapat menurunkan ekspresi TNF- α , Bax, serta meningkatkan ekspresi Bcl-2 pada plasenta, sehingga kejadian apoptosis pada plasenta dan cacat kongenital dapat ditekan.

MATERI DAN METODE

Penelitian ini menggunakan tikus betina sebanyak 24 ekor dengan bobot badan 100-150 g. Selanjutnya dilakukan induksi berahi dengan hormon *pregnant mare serum gonadotropin* (PMSG) dosis 10 IU (Folligon® Intervet International BV, Netherland) dan hormon *human chorionic gonadotropin* (hCG) dosis 10 IU (Chorulon® Intervet International BV, Netherland) untuk mendapatkan berahi yang bersamaan pada semua tikus. Kemudian tikus betina dikawinkan dengan tikus jantan menggunakan metode *monomating* (1:1). Tahap selanjutnya dilakukan pemeriksaan sumbat vagina untuk mengetahui terjadinya perkawinan dan ditetapkan sebagai kebuntingan hari ke-0 (Widjiati, 1997).

Particulate matter yang digunakan adalah *carbon black powder*® (Degussa, United Kingdom). Terapi *stem cell* yang digunakan adalah rbmmsc yang dikultur pada pusat sel punca Institut Penyakit Tropis, Universitas Airlangga Surabaya. Sebanyak 24 ekor tikus yang telah dikawinkan kemudian dibagi ke dalam empat kelompok perlakuan, yaitu: P₁-Kontrol, dipapar *carbon black* dosis 532 mg/m³ selama 4 jam pada umur kebuntingan ke-6 sampai dengan ke-11 + injeksi MEM 0,1 ml; P₁-Terapi, dipapar *carbon black* dosis 532 mg/m³ selama 4 jam pada umur kebuntingan ke-6 sampai dengan ke-11 + injeksi MEM 0,1 ml + rbmmsc dengan dosis 1x10⁶ sel/0,1 ml; P₂-Kontrol, dipapar *carbon black* dosis 532 mg/m³ selama 4 jam pada umur kebuntingan ke-6 sampai dengan ke-11 + injeksi MEM 0,1 ml; P₂-Terapi, dipapar *carbon black* dosis 532 mg/m³ selama 4 jam pada umur kebuntingan ke-6 sampai dengan ke-11 + rbmmsc dengan dosis 1x10⁶ sel/0,1 ml.

Pada kelompok P₁-Terapi setelah pemberian paparan *carbon black* pada hari ke-11 kemudian diterapi dengan rbmmsc secara intravena, begitu pula pada kelompok P₂-Terapi yang diterapi pada hari ke-17. Sebelum penyuntikan bagian ekor dihangatkan terlebih dahulu supaya terjadi vasodilatasi vena *coccygealis*. Sehari setelah penyuntikan terapi, hewan coba kemudian dikorbankan.

Pemeriksaan Ekspresi TNF- α , Bax, dan Bcl-2 dengan Metode Immunohistokimia

Determinasi dilakukan pada hari ke-13 untuk kelompok P₁-Kontrol dan P₁-Terapi dan determinasi pada hari ke-18 untuk kelompok P₂-Kontrol dan P₂-Terapi. Selanjutnya dilakukan fiksasi jaringan plasenta, dan proses pewarnaan imunohistokimia dengan

counterstaining menggunakan *commasie blue*. Setelah dilakukan pewarnaan imunohistokimia, preparat plasenta kemudian diamati dengan menggunakan mikroskop cahaya (Nikon Eclipse Ci®) untuk mengamati dan menilai ekspresi TNF- α , Bax, dan Bcl-2. Penilaian ekspresi pada preparat plasenta menggunakan metode Indeks Skala Remmele (IRS) yang dimodifikasi (Novak *et al.*, 2007).

Analisis Data

Data yang didapatkan dianalisis menggunakan uji Kruskal-Wallis, yang kemudian dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney. Untuk membantu menganalisis data digunakan program *windows IBM SPSS Statistic Version 22*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekspresi TNF- α

Berdasarkan hasil perhitungan dengan skoring terhadap ekspresi TNF- α pada plasenta dengan metode modifikasi semikuantitatif indeks skala Remmele yang kemudian diuji dengan Uji Kruskal-Wallis, didapatkan hasil yang berbeda nyata ($P < 0,05$), kemudian dilanjutkan dengan Uji Mann-Whitney antar dua perlakuan masing-masing. Hasil perhitungan ekspresi TNF- α pada tikus model teratogenik yang dipapar PM *carbon black* setelah diterapi dengan rbmmsc disajikan pada Tabel 1.

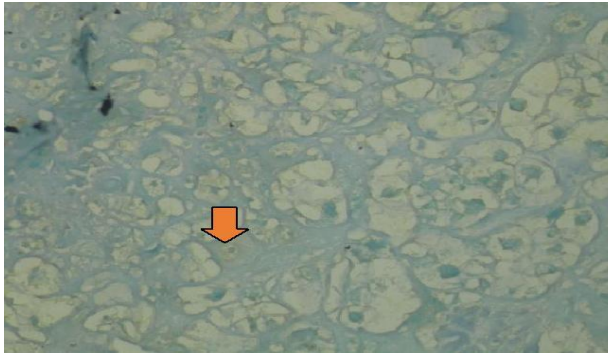
Tabel 1. Ekspresi TNF- α pada tikus model teratogenik yang dipapar *particulate matter carbon black* setelah diterapi dengan *rat bone marrow mesenchymal stem cell*

Imunohistokimia TNF- α	Kelompok	Kelompok banding	Signifikansi
	P ₁ -Kontrol	P ₁ -Terapi	
	P ₂ -Kontrol	P ₂ -Terapi	0,004*

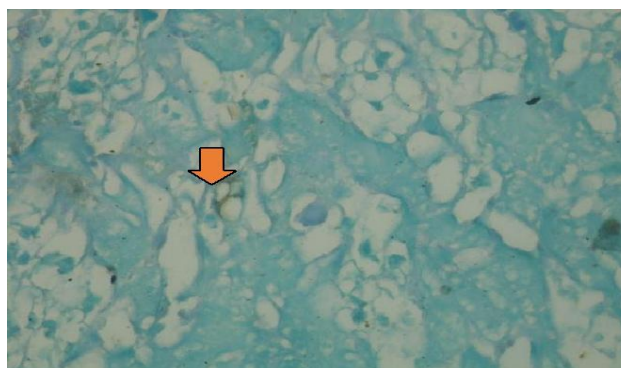
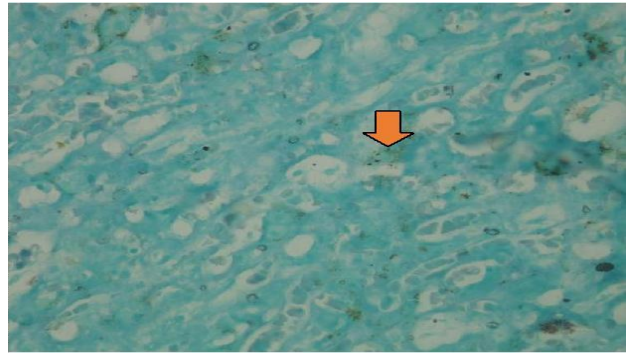
*Signifikan $P < 0,05$

Berdasarkan Tabel 1 menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang nyata ($P > 0,05$) pada kelompok P₁-Kontrol dan P₁-Terapi. Hal ini menunjukkan tidak adanya penurunan ekspresi TNF- α setelah diberikan terapi *rbmmsc*. Pada kelompok P₂-Kontrol dan P₂-Terapi menunjukkan adanya perbedaan yang sangat nyata ($P < 0,01$), namun hal ini diakibatkan karena absorpsi yang terjadi pada kelompok P₂-Terapi, sehingga berbeda sangat nyata ($P < 0,01$). Terdapatnya perbedaan yang nyata pada perlakuan diakibatkan oleh pengaruh dari paparan PM *carbon black*, faktor lama kebuntingan serta akibat terjadinya reabsorpsi fetus. Akibat paparan *carbon black* akan merangsang terjadinya proses inflamasi sehingga akan terjadi peningkatan TNF- α yang selanjutnya akan mempercepat proses apoptosis pada plasenta.

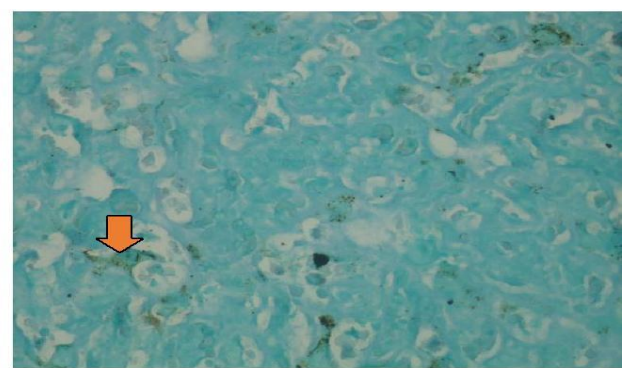
Dari Gambar 1, terlihat adanya ekspresi TNF- α pada plasenta akibat dari paparan PM *carbon black*. Paparan tersebut akan merangsang terjadinya proses peradangan sehingga terjadi peningkatan TNF- α yang dihasilkan oleh makrofag (Hougaard *et al.*, 2008), yang memengaruhi sel-sel pada plasenta. Peningkatan TNF-



Gambar 1. Ekspresi TNF- α pada plasenta tikus putih (*Rattus norvegicus*). Pada tanda panah terlihat ekspresi positif dengan intensitas warna kuning kecoklatan (IHC, 400x)



Gambar 2. Ekspresi Bax pada plasenta tikus putih (*Rattus norvegicus*). Pada tanda panah terlihat ekspresi positif dengan intensitas warna kuning kecoklatan (IHC, 400x)



α pada sel-sel plasenta mempercepat proses apoptosis pada plasenta (Lee *et al.*, 2007). *Rat bone marrow mesenchymal stem cell* memiliki sifat immunosupresif yang mampu mengeluarkan sitokin IL-10. Interleukin-10 telah diketahui dapat menurunkan kadar TNF- α (Kresno, 2013), yang mampu menurunkan sitokin TNF- α yang dikeluarkan oleh sel radang. Ketidakmampuan rbmmc dalam menurunkan TNF- α ini disebabkan oleh pemberian terapi hanya sehari, sehingga rbmmc belum mampu bekerja secara optimal dalam menurunkan kadar TNF- α .

Ekspresi Bax dan Bcl-2

Hasil perhitungan terhadap ekspresi Bax dan Bcl-2 pada plasenta, berdasarkan nilai skoring ekspresi yang terlihat pada sel-sel plasenta (Gambar 2 dan Gambar 3), akibat paparan PM *carbon black* yang diuji dengan Uji Kruskal-Wallis, didapatkan hasil yang berbeda nyata ($P < 0,05$), kemudian dilanjutkan dengan Uji Mann-Whitney antar dua perlakuan masing-masing seperti yang disajikan pada Tabel 2 dan Tabel 3.

Tabel 2. Ekspresi Bax pada tikus model teratogenik yang dipapar *particulate matter carbon black* setelah diterapi dengan *rat bone marrow mesenchymal stem cell*

Imunohistokimia	Kelompok	Kelompok Banding	Signifikansi
Bax	P ₁ -Kontrol	P ₁ -Terapi	0,055
	P ₂ -Kontrol	P ₂ -Terapi	0,004*

*Signifikan $P < 0,05$

Dari Tabel 2 dapat dilihat bahwa pada kelompok P₁-Kontrol dan P₁-Terapi tidak terdapat perbedaan yang

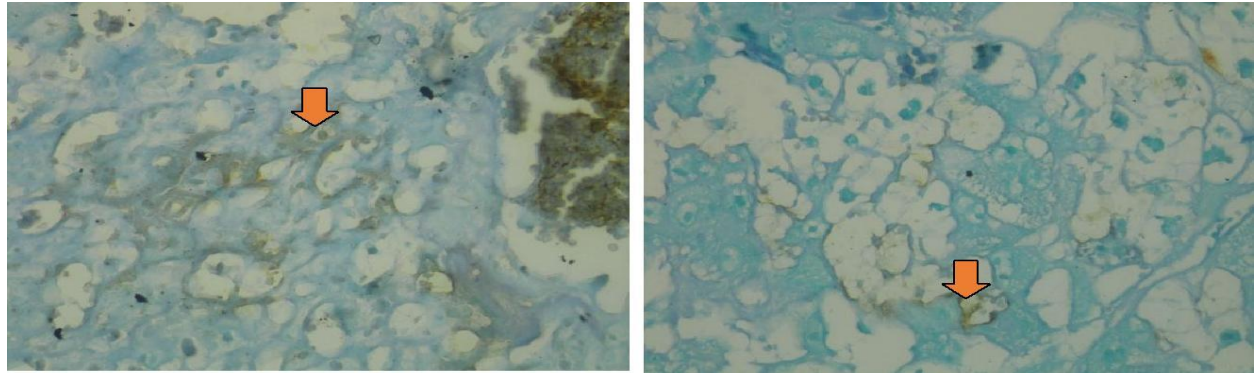
nyata. Namun pada kelompok P₂-Kontrol dan P₂-Terapi menunjukkan adanya perbedaan yang sangat nyata ($P < 0,01$) yang diakibatkan karena absorpsi yang terjadi pada kelompok P₂-Terapi. Pada Tabel 3 menunjukkan ekspresi Bcl-2 memiliki perbedaan yang sangat nyata antara semua perlakuan. Perbedaan pada kelompok P₂-Kontrol dan P₂-Terapi diakibatkan absorpsi yang terjadi pada P₂-Terapi.

Tabel 3. Ekspresi Bcl-2 pada tikus model teratogenik yang dipapar *particulate matter carbon black* setelah diterapi dengan *rat bone marrow mesenchymal stem cell*

Imunohistokimia	Kelompok	Kelompok banding	Signifikansi
Bcl-2	P ₁ -Kontrol	P ₁ -Terapi	0,016*
	P ₂ -Kontrol	P ₂ -Terapi	0,006*

*Signifikan $P < 0,05$

Particulate carbon black dapat menyebabkan terjadinya reabsorpsi fetus. *Carbon black* dapat memiliki ukuran yang sangat kecil (nanopartikel) yang dapat menginduksi terbentuknya ROS. Terbentuknya ROS pada sel-sel plasenta menyebabkan rusaknya membran mitokondria dan sel kehilangan energi. Rusaknya membran mitokondria membuat cytochrome-c lepas menuju sitoplasma. Pelepasan *cytochrome-c* mitokondria ke sitosol, kemudian menyebabkan oligomerisasi *Apaf-1* ke kompleks yang disebut *apoptosome*. *Apoptosome* direkrut dan mengaktifkan *caspase-9*, yang pada gilirannya menginduksi aktivasi *caspase-3* (Juliprihanto, 2012). *Particulate matter carbon black* dapat menginduksi terbentuknya ROS di dalam sel-sel



Gambar 3. Ekspresi Bcl-2 pada plasenta tikus putih (*Rattus norvegicus*). Pada tanda panah terlihat ekspresi positif dengan intensitas warna kuning kecoklatan (IHC, 400x)

plasenta. Terbentuknya ROS dapat meningkatkan permeabilitas mitokondria dan melepaskan molekul pro-apoptosis ke dalam sitoplasma. Protein anti-apoptosis Bcl-2 secara normal berada pada membran mitokondria dan sitoplasma. Ketika terjadi peningkatan permeabilitas membran mitokondria akibat terbentuknya ROS, Bcl-2 akan hilang dari membran mitokondria dan digantikan dengan molekul pro-apoptosis dari famili Bax, Bak dan Bim (Myers dan Gavin, 2007). Dengan demikian akan menyebabkan apoptosis plasenta dan reabsorpsi.

Terapi rbmmc pada penelitian ini berfungsi dalam menjaga keseimbangan protein pro-apoptosis Bax dan protein anti-apoptosis Bcl-2. Pada perlakuan ini menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang nyata antara pemberian rbmmc dengan berbagai umur kebuntingan yang berbeda. Penelitian yang dilakukan oleh Xiang *et al.* (2011) menunjukkan bahwa rbmmc memiliki kemampuan dalam mempertahankan keseimbangan antara protein pro-apoptosis Bax dan protein anti-apoptosis Bcl-2. Kemampuan ini belum dapat dilihat pada penelitian ini karena rbmmc yang diberikan belum mampu bekerja secara optimal, dikarenakan terapi yang diberikan hanya sehari sebelum hewan coba dikorbankan.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian ini dapat ditarik kesimpulan bahwa pemberian rbmmc sebagai terapi pada kasus teratogenik selama kebuntingan belum mampu menurunkan ekspresi positif pada parameter TNF- α dan Bax serta meningkatkan ekspresi Bcl-2 pada plasenta.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Direktorat Pendidikan Tinggi yang telah membiayai penelitian ini melalui Dana Penelitian Unggulan Perguruan Tinggi tahun 2013.

DAFTAR PUSTAKA

Biri, A., N. Bozkurt, A. Turp, M. Kavutcu, O. Himmetoglu, and I. Durak. 2007. Role of oxidative stress in intrauterine growth

- restriction. *J. Gynecol. Obstet. Invest.* 64(4):187-192.
- Dejmek, J., S.G. Selevan, I. Benes, I. Solansky, and R.J. Sram. 1999. Fetal growth and maternal exposure to particulate matter during pregnancy. *J. Envir. Health Persp.* 107(960):475-80.
- Garza, K.M., K.F. Soto, and L.E. Murr. 2008. Cytotoxicity and reactive oxygen species generation from aggregated carbon and carbonaceous nanoparticulate materials. *Inter. J. Nanomed.* 3(1):83-94.
- Hougaard, K.S., K.A. Jensen, P. Nordly, C. Taxvig, U. Vogel, A. Saber, and H. Wallin. 2008. Effects of prenatal exposure to diesel exhaust particles on development, behaviour, genotoxicity and inflammation in mice. *J. Particle Fibre Toxicol.* 5(3):1-15.
- Jamur, M.C., A.C.G. Grodzki, A.N. Moreno, L.F.C. deMello, M.V.D. Pastor, E.H. Berenstein, R.F.P. Siraganian, and C. Oliver. 2001. Identification and isolation of rat bone marrow-derived mast cells using the mast cell-specific monoclonal antibody AA4. *J. Histochem. Cytochem.* 49(2):219-28.
- Juliprihanto, A. 2012. Ekspresi Caspase-9 dan Jumlah Sel Trophoblast pada Tikus Putih yang Dipapar Carbon Black *Tesis*. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga. Surabaya.
- Kamath, U., G. Rao, S.U. Kamath, and L. Rai. 2006. Maternal and fetal indicators of oxidative stress during ntra uterine growth retardation (IUGR). *Ind. J. Clin. Biochem.* 21(1):111-115.
- Kresno, S.B. 2013. *Imunologi: Diagnosis dan Prosedur Laboratorium*. Edisi 5. Badan Penerbit FKUI, Jakarta.
- Lee, H.J., K. Selesmiami, Y. Niikura, T. Niikura, R. Klein, D.M. Dombkowski, and J.L. Tilly. 2007. Bone marrow transplantation generates immature oocytes and rescues long term fertility in a preclinical mouse model of chemotherapy induced premature ovarian failure. *J. Clin. Oncol.* 25(22):3198-3204.
- Myers, R.K. and M.D.M Gavin. 2007. Pathologic Basic of Veterinary Medicine. 4th ed. In *Cellular and Respond Tissue Injury*. McGavin M.D.M and J.F. Zachry (Eds.). Mosby Elsevier, USA.
- Novak, M., J.A. Madej, and P. Dziegeil. 2007. Intensity of Cox 2 expression in cell of soft tissue fibrosarcomas in dog as related to grade of tumor malignation. *J. Bull. Vet. Inst. Pulawy.* 51:275-279.
- Saputra, V. 2006. Dasar-dasar *stem cell* dan potensi aplikasinya dalam ilmu kedokteran. *Cermin Dunia Kedokteran.* 153:21-25.
- Veras, M.M., N.R. Rodrigues, E.G. Caldini, A.M. Ribeiro, T.M. Mayhew, P.H.N. Saldiva, and M. Dolhnikoff. 2008. Particulate urban air pollution affects the functional morphology of mouse placenta. *J. Biol. Reproduct.* (79):578-584.
- Wick, P., A. Malek, P. Manser, D. Meili, X.M. Althaus, L. Diener, P.A. Diener, A. Zisch, H.F. Krug, and U.V. Mandagh. 2009. Barrier capacity of human placenta for nanosized materials. *J. Envir. Health Persp.* 118(3):432-436.
- Widjiati. 1997. Pengaruh Fosfat, Glukosa dan Kombinasinya dalam Medium Kultur In-Vitro terhadap Perkembangan Embrio Mencit. *Tesis*. Fakultas Kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor. Bogor.
- Xiang, Mei-Xiang., H.E Ai-Na, Wang Jian-An, and Gui Chun. 2009. Protective paracrine effect of mesenchymal stem cells on cardiomyocytes. *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* 10(8):619-624.